

明細書

育毛剤

技術分野

5 本発明は、クロメン化合物を有効成分として含有する育毛剤に関する。また、該育毛剤を含有する育毛用外用剤、育毛用経口剤並びに育毛用食品に関する。

背景技術

近年、ストレスの増加や食生活の変化など様々な社会環境の変化によって、薄毛や抜け毛で悩む男女の数は増加しているといわれている。このため、育毛剤への期待や社会的 requirement が高まってきている。これまでにも、薄毛や抜け毛の原因を取り除くため、あるいは、薄毛や抜け毛の原因の影響を軽減するために、各種薬剤を配合した育毛剤が検討されてきた。例えば、毛根への血流量を改善するためのセンブリエキス又は酢酸トコフェロールや、頭皮代謝改善のためのヒノキチオールなどの薬剤を配合した育毛剤が、脱毛症の予防および治療のために用いられている。しかし、薄毛や抜け毛は、遺伝的素因、ストレス、食生活の変化や老化などの様々な要因が複雑に絡まって生じると考えられている。このため、従来の育毛剤のように、血行促進や頭皮代謝改善のための薬剤を配合するだけでは満足のいく脱毛防止効果や発毛効果は得られない (Fragrance Journal, Vol.21, No.9, pp.37-42、1993参照)。

一方、クロメン化合物は、従来から、抗菌作用や抗高血圧作用を有する化合物として知られている。例えば、特開昭57-28080号公報には、エゾムラサキツツジから単離されたダウリクロメン酸およびその誘導体が、抗菌剤又は平滑筋弛緩剤として有用である旨が開示されている。特開昭58-201776号公報、特開昭59-093076号公報、特開昭59-219277号公報、特開昭59-219278号公報、及び特開昭61-012685号公報には、クロメン化合物が抗高血圧作用を有する旨が開示されている。特開昭63-130590号公報には、クロメン化合物が、過酸化脂質生成阻害作用を有する旨が開示されている。特開平01-199957号公報には、クロメン化合物が創傷治療、

抗アレルギー作用を有する旨が開示されている。また、特表平05-506844号公報には、クロメン誘導体が、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症及びこれらに起因する各種疾患の予防治療薬として有用である旨が開示されている。また、クロメン化合物であるmethylIripariochromene Aは、急性毒性が試験され、毒性がないことが報告されている(富山県薬事研究所年報、No. 1997 (25)、pp. 23-35、1998参照)。このように、クロメン化合物は、薬剤において利用可能な、安全性の高い物質として検討されている。しかし、クロメン化合物の育毛作用については、これまで何ら明らかにされていない。

10

発明の開示

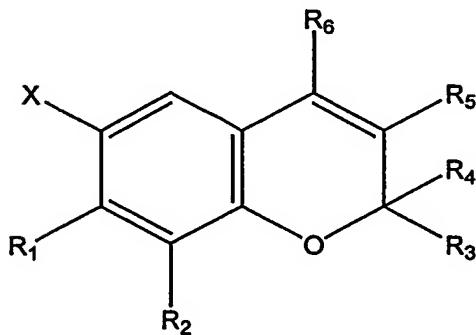
本発明の主な目的は、脱毛防止、発毛促進等の優れた育毛作用を有する育毛剤を提供すること、並びに該育毛剤の有用な利用形態を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、特定の構造を有するクロメン化合物が、優れた育毛作用を有することを見出し、これを更に発展させて、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、構造式(1)で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分とする育毛剤、並びに該育毛剤を含有してなる外用剤、経口剤及び食品を提供する。

20

項1. 下記構造式(1) :



[式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す (Rは炭素数1~4のアルキル基を表す)。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1~4のアルキル基を表す。R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1~4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフ

エニル基を表す。Xは、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}_7$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_7$ を表す。R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。】
で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤。

5 項2. 構造式(1)で表されるクロメン化合物が、

メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A
(6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))、
アセトバニロクロメン (acetovanillochromene
(6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene))、及び

10 オルソクロメンA (orthochromene A
(6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))からなる群から
選ばれるクロメン化合物である項1に記載の育毛剤。

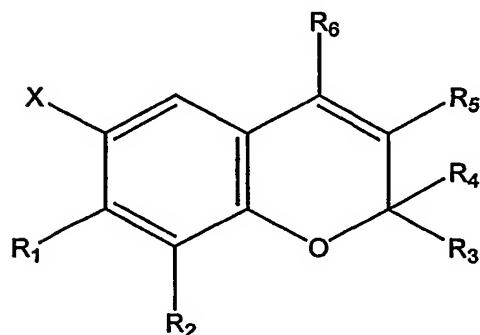
項3. 項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用外用剤。

15

項4. 項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用経口剤。

項5. 項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用食品。

20 項6. 以下の工程(i)(ii)を含む、下記構造式(1)：



[式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す (Rは炭素数1～4のアルキル基を表す)。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。
R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフ

エニル基を表す。Xは、-CH(OH) R₇、又は-C(=O) R₇を表す。R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。】

で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤の製造方法：

- 5 (i) シソ科オルソシフォン属に属する植物、キク科ユーパトリウム属に属する植物及びキク科ステビア属に属する植物からなる群から選ばれる1以上の植物に溶媒を接触させて、クロメン化合物を含有する抽出物を取得する工程、
 (ii) (i) で得られた抽出物から、構造式(1)で表されるクロメン化合物を単離する工程。

10

項7. 構造式(1)で表されるクロメン化合物が、

メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A
 (6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))、

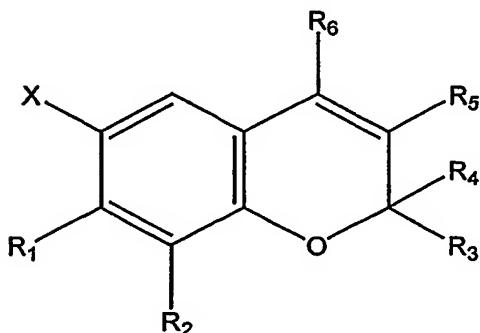
アセトバニロクロメン (acetovanillochromene

15 (6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene))、及び

オルソクロメンA (orthochromene A

(6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))からなる群から選ばれるクロメン化合物である項6に記載の育毛剤の製造方法。

20 項8. 下記構造式(1)：



[式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す (Rは炭素数1～4のアルキル基を表す)。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフ

エニル基を表す。Xは、-CH(OH) R₇、又は-C(=O) R₇を表す。R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。】

で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤の有効量を毛組織に接触させる工程を有する、育毛方法。

発明の詳細な説明

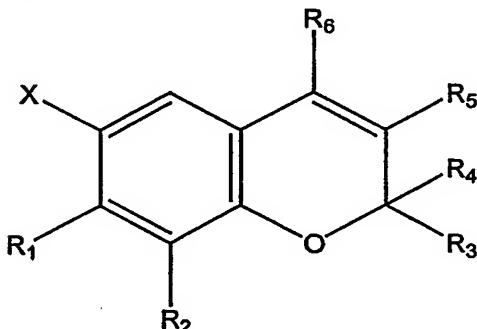
以下、本発明について更に詳しく説明する。

なお、本明細書においては、特に断らない限り「%」は「重量%」を表すものとする。

クロメン化合物

本発明における育毛剤において、有効成分となる化合物は、下記構造式(1)で表されるクロメン化合物である。

構造式(1)：



構造式(1)において、

R₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す。Rは炭素数1～4のアルキル基を表す。アルキル基には、直鎖状、分岐鎖状のいずれのものも含まれる。-ORには、例えば、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₂CH₃等が含まれる。

R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。アルキル基には、直鎖状、分岐鎖状のいずれのものも含まれる。炭素数1～4のアルキル基には、例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂等が含まれる。

R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよい

フェニル基を表す。アルキル基には、直鎖状、分岐鎖状のいずれのものも含まれる。炭素数1～4のアルキルには、例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂等が含まれる。置換基を有してもよいフェニル基には、置換基を有するフェニル基、置換基を有さないフェニル基のいずれも含まれる。そして置換基には、例えば、炭素数1～4のアルキル基等が含まれる。具体的に、置換基を有してもよいフェニル基には、例えば、-C₆H₅、-C₆H₄CH₃などが含まれる。

Xは、-CH(OH) R₇、又は-C(=O) R₇を表す。

R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。アルキル基には、直鎖状、分岐鎖状のいずれのものも含まれる。炭素数1～4のアルキル基には、例えば、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂等が含まれる。置換基を有してもよいフェニル基には、置換基を有するフェニル基、置換基を有さないフェニル基のいずれも含まれる。そして置換基には、例えば、炭素数1～4のアルキル基等が含まれる。具体的に、置換基を有してもよいフェニル基には、例えば、-C₆H₅、-C₆H₄CH₃などが含まれる。

Xが-C(=O) R₇である化合物には、例えば、R₁=-OCH₃、R₂=-OCH₃、R₃=-CH₃、R₄=-CH₃、R₅=-H、R₆=-H、R₇=-CH₃であるmethylripariochromene A(メチルリパリオクロメンA) (6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene) (6-アセチル-7,8-ジメトキシ-2,2-ジメチルクロメン)、又はR₁=-H、R₂=-OCH₃、R₃=-CH₃、R₄=-CH₃、R₅=-H、R₆=-H、R₇=-CH₃であるacetovanillochromene (アセトバニロクロメン) (6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene) (6-アセチル-8-メトキシ-2,2-ジメチルクロメン) などが含まれる。

また、Xが-CH(OH)R₇である化合物には、例えば、R₁=-OCH₃、R₂=-OCH₃、R₃=-CH₃、R₄=-CH₃、R₅=-H、R₆=-H、R₇=-CH₃であるortho chromene A (オルソクロメンA) (6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene) (6-(1-ヒドロキシエチル)-7,8-ジメトキシ-2,2-ジメチルクロメン) などが含まれる。

このうち、メチルリパリオクロメンAが特に好ましい。

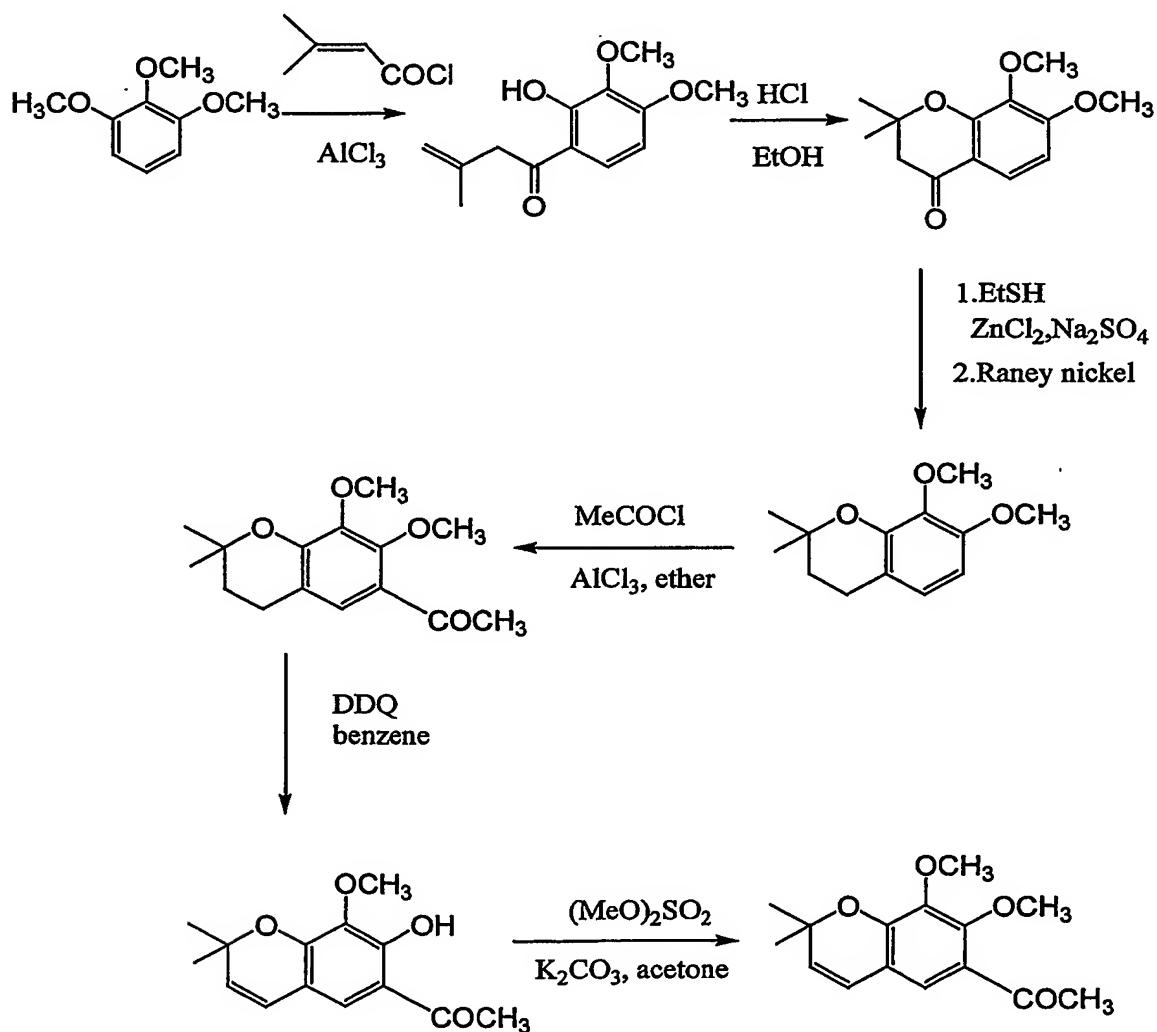
クロメン化合物の製法

本発明に用いられるクロメン化合物は、公知の方法に従って合成して得ること

ができる。また、クロメン化合物を含む植物から、例えば抽出などの操作を用いて単離して得ることもできる。

合成方法

5 本発明のクロメン化合物は、公知の方法に従って適宜合成して得ることができる。例えば、メチルリパリオクロメンAは、以下のような合成経路により得ることができる。



10 上記と同様の合成方法において、所望の置換基を有する中間物を用い、又は適当な官能基を適宜導入することによって、構造式(1)で表される各種置換基を有するクロメン化合物を得ることができる。

斯くして得られる化合物は、例えば、薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーなどの器具を用いて、溶解、抽出、分液、傾斜、濾過、濃縮、蒸留、昇華、又は結晶化などの方法を単独で又は組み合わせて、適宜精製することができる。

5

植物からの単離方法

本発明のクロメン化合物は、クロメン化合物を含有する植物から、抽出などの操作を用いて単離することにより得ることもできる。

クロメン化合物を含有する植物には、例えば、シソ科オルソシフォン属、キク科ユーパトリウム属又はキク科ステビア属に属する植物などが含まれる。

シソ科オルソシフォン属に属する植物には、例えば、ネコノヒグ（オルソシフォン アリストラス（ブルメ）ミク（*Orthosiphon aristatus* (Blume) Miq.））、オルソシフォン グランディフルロス ボルド（*Orthosiphon grandiflorus* Bold.）、オルソシフォン ルビクンデュス ベント（*Orthosiphon rubicundus* Benth.）、オルソシフォン スピカツス ベント（*Orthosiphon spicatus* Benth.）及びオルソシフォン スタミネウス ベント（*Orthosiphon stamineus* Benth.）などが含まれる。

また、キク科ユーパトリウム属に属する植物には、例えば、ユーパトリウム リパリウム リゲル（*Eupatorium riparium* Regel）などが含まれる。

また、キク科ステビア属に属する植物には、例えば、ステビア セラタ カブ（*Stevia serrata* Cav）などが含まれる。

抽出に使用する植物の部位は特に限定されない。例えば、茎、葉、花などの地上部、根などの地下部、又は全草などを使用することが出来る。このうち、特に地上部を使用することが好ましい。

抽出する材料は、上記植物の原料植物の生をそのまま或いは乾燥品として用いることができる。またこれらを粉碎して使用してもよい。

上記抽出材料の生又は乾燥品を、必要に応じて細切した後、適当な溶媒を用いて抽出操作を行った後、適宜分離精製を行って、本発明のクロメン化合物を単離することができる。

抽出方法は特に限定されない。例えば、バッチ法、パーコレーション法、還流法などの公知の方法を用いることができる。

抽出溶媒も適宜設定することができる。例えば、水、各種有機溶媒、あるいはそれらの混合溶媒などを用いることができる。各種有機溶媒には、例えば、メタノールやエタノール等の低級アルコール、クロロホルム、酢酸エチル、及び/又はn-ヘキサンなどが含まれる。

抽出溶媒の比率は特に限定されないが、植物の生または乾燥物（必要に応じて細切したもの）1重量部に対して抽出溶媒2～1000重量部程度が適当である。

10 抽出温度は、室温、加温下のいずれでもよく、例えば、室温～80°C程度の温度範囲とすることができる。

抽出操作も適宜設定することができる。例えば、室温～80°C程度の温度範囲で約1～10時間、穏やかな条件で攪拌しながら行ってもよい。また、抽出材料を円筒に詰め、溶媒を上から滴加して行ってもよい。

15

育毛剤

本発明の育毛剤は、上記構造式（1）で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する。本発明の育毛剤に含有されるクロメン化合物は、1種のみであってもよく、2種以上であってもよい。

20 本発明の育毛剤は、上記のように合成して又は植物から単離して得たクロメン化合物を、そのまま利用するか、或いは、担体として使用することのできる素材と混合し、次いで、粉末状、塊状、液状等の各種形態に加工するなどの調製を適宜行なうことによって、製造される。

より詳細に、本発明の育毛剤は、植物から単離して得たクロメン化合物を用いる場合、次の工程（i）（ii）を含む方法により、製造できる。

工程（i）：シソ科オルソシフォン属に属する植物、キク科ユーパトリウム属に属する植物及びキク科ステビア属に属する植物からなる群から選ばれる1以上の植物に溶媒を接触させて、クロメン化合物を含有する抽出物を取得する工程。

工程 (i i) : 工程 (i) で得られた抽出物から、構造式 (1) で表されるクロメン化合物を単離する工程。

製剤化する場合には、工程 (i) (i i) の後に、更に、

工程 (i i i) : 工程 (i i) で単離したクロメン化合物をそのまま利用する
5 か、或いは、担体として使用することのできる素材と混合して、製剤化する工
程を、適宜加えてもよい。

上記育毛剤の製造方法において、構造式 (1) で表されるクロメン化合物には、
例えれば、メチルリパリオクロメン A (methylripariochromene A
(6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))、アセトバニロクロメン
10 (acetovanillochromene (6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene))、及び
オルソクロメン A (orthochromene A
(6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene)) などが含まれる。

本発明の育毛剤には、必要に応じて、所望の添加剤を適宜配合することができる。

15 また、本発明の育毛剤は、例えば、錠剤、散剤又はカプセル剤などの剤型に
適宜調製できる。

本発明の育毛剤の有効量を毛組織に接触させることにより、育毛を行なうこと
ができる。別言すると、本発明の育毛方法は、本発明の育毛剤の有効量を毛組織
に接触させる工程を有する方法である。

20 本発明の育毛剤を毛組織に接触させる方法は、特に限定されず、例えば、本発
明の育毛剤を含有する外用剤として、該外用剤を毛組織に塗布するなどの方法で
行なってもよい。

有効量は、接触方法や、適用対象の年齢や性別などの条件に応じて、適宜設定
し得る。

25 毛組織の種類も特に限定されず、例えば、頭皮や皮膚などの生体組織や、毛母
細胞などの生体細胞が含まれる。

本発明の育毛方法を行なうことにより、脱毛防止作用、発毛及び／又は養毛促
進作用等の育毛効果が奏される。

育毛用外用剤

本発明の育毛用外用剤は、本発明の育毛剤を含有する外用剤である。本発明の育毛用外用剤は、本発明の育毛剤をそのまま、又は外用剤に用いられる公知の成分と適宜混合して、製剤化することにより得ることができる。

5 本発明の育毛用外用剤の剤型は特に限定されない。例えば、液状、乳状、クリーム状など、頭皮又は皮膚に適用しうるいずれの剤型にも調製することができる。また、本発明の育毛用外用剤は、トニック、ローション、軟膏などの剤型として適宜調製できる。

本発明の育毛用外用剤には、本発明の育毛剤のほか、発毛又は養毛促進効果を10 高めるための他の成分を配合することができる。他の成分としては、例えば、ミノキシジル、ジアゾキシド、各種抗男性ホルモン剤（例えば、オキセンドロン、4-アンドロステナー-3, 17-ジオナー-17-サイクリックエチレンケタール誘導体など）、ニコチニン酸及びその誘導体、塩化カルプロニウム、ビタミンEアセテート、ビタミンEニコチネート、パントテン酸及びその誘導体、ビオチン、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、冬虫夏草エキス、朝鮮ニンジンエキス、センブリエキス、トウガラシエキス、セファランチン、プラセンタエキス、エチニルエストラジオール、塩化カルプロニウム、感光素、またはその他ビタミン類及びアミノ酸などから選ばれる1種又は2種以上を配合することができる。

更に、通常の育毛用外用剤に用いられる添加剤、例えば、ヒノキチオール、ヘキサクロロフェン、フェノール、ベンザルコニウムクロリド、セチルピリジニウムクロリド、ウンデシレン酸、トリクロロカルバニリド及びビチオノールなどの抗菌剤、メントールなどの清涼剤、サリチル酸、亜鉛及びその誘導体、乳酸及びそのアルキルエステルなどの薬剤、オリーブ油、スクワラン、流動パラフィン、イソプロピルミリステート、高級脂肪酸、高級アルコールなどの油分、その他界面活性剤、香料、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色素、エタノール、水、保湿剤、増粘剤及び可溶化剤などから選ばれる1種又は2種以上を、本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

本発明の育毛用外用剤におけるクロメン化合物の配合量は、育毛用外用剤全体に対し、0.0001～10重量%程度、好ましくは0.001～5重量%程度

である。

育毛用経口剤

本発明の育毛用経口剤は、本発明の育毛剤を含有する経口剤である。本発明の
5 育毛用経口剤は、本発明の育毛剤をそのまま、又は経口剤に用いられる公知の成
分と適宜混合して、製剤化することにより得ることができる。

本発明の育毛用経口剤の剤型は特に限定されず、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、
カプセル剤、溶剤などの剤型として利用することができる。

本発明の育毛用経口剤には、本発明の育毛剤のほか、発毛及び／又は養毛促進
10 効果を高めるための成分を更に配合することができる。発毛及び／又は養毛促進
効果を高めるための成分には、例えば、フィナステリド、セファランチンなどが
含まれる。

更に、本発明の育毛用経口剤には、通常経口剤に用いられる成分、例えば、栄
養素、賦形剤、防腐剤、乳化剤及び可溶化剤などから選ばれる1種又は2種以上
15 を、本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

本発明の育毛用経口剤におけるクロメン化合物の配合量は、育毛用経口剤全体
に対し、0.001～50重量%程度、好ましくは0.005～20重量%程度
である。

また、本発明の育毛用経口剤の摂取量は、成人一人当たりの一日の摂取量とし
て、通常、クロメン化合物の量で、0.0001～5g程度、好ましくは0.0
20 01～1g程度である。

育毛用食品

本発明の育毛用食品は、本発明の育毛剤を含有する食品である。本発明の育毛
25 用食品は、本発明の育毛剤をそのまま用いて、又は適宜公知の食材又は食品と混
合して、食品に加工することにより得ることができる。

本発明の食品の形態は特に限定されない。また、本発明の食品は、常法に従つ
て適宜調製できる。例えば、本発明の育毛剤を適当な食材又は食品と混合したもの
のを、粉末状、塊状、液状、シロップ状、ゼリー状などの各種形態に加工して調

製することができる。また、本発明の育毛剤を、粉末状、塊状、液状、シロップ状、ゼリー状などの各種形態の食材又は食品に、常法に従って配合して、調製することもできる。

本発明の食品の具体例としては、例えば、清涼飲料水、ジュース、茶類などの飲料（ドリンク剤）、粉末ジュース、粉末スープなどの粉末飲料、クッキー、ビスケット、シリアル、チューインガム、キャンディー、グミ、タブレット、ウェハース、せんべいなどの菓子類などが挙げられる。

本発明の食品には、本発明の効果を損なわない範囲で、通常食品に用いられる他の成分を配合することができる。他の成分には、例えば、各種栄養素、動植物成分、賦形剤、增量剤、甘味料、香味剤、着色剤、防腐剤、乳化剤、可溶化剤、多価アルコールおよびそのエステル誘導体、有機酸および無機酸およびその塩類、水溶性高分子などが含まれる。

本発明の育毛用食品におけるクロメン化合物の配合量は、育毛用食品全体に対し、0.0001～5重量%程度、好ましくは0.001～2重量%程度である。

また、本発明の育毛用食品の摂取量は、成人一人当たりの一日の摂取量として、通常、クロメン化合物の量で0.00001～0.5g程度、好ましくは0.001～0.1g程度である。

本発明の育毛剤は、構造式（1）で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する。該クロメン化合物は、脱毛防止作用、発毛促進作用等の優れた育毛作用を奏する。またクロメン化合物は安全性の高い物質でもある。このため、本発明の育毛剤は、安全性が高く、かつ優れた育毛作用を有する育毛剤として好適に利用される。

また、本発明の育毛剤を含有してなる育毛用外用剤、育毛用経口剤及び育毛用食品も、安全性が高く、かつ脱毛防止作用、発毛促進作用等の優れた育毛作用を有する外用剤、経口剤及び食品として、好適に利用することができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明する。但し、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実験例1：クロメン化合物の取得

クロメン化合物の取得及び同定は、渋谷らの文献 (Chem. Pharm. Bull., 47(5), 695-698, 1999) に記載の方法に従って行った。具体的には、以下のように行った。

5 シソ科オルソシフォン属の植物であるクミスクチンの乾燥葉800gを、沸騰水で抽出し、抽出液を取得した。得られた抽出液を、クロロホルム及び水を溶媒として溶媒分画を行って、クロロホルム可溶部及び水可溶部を得た。クロロホルム可溶部及び水可溶部は、クミスクチン乾燥葉に対して、それぞれ2.3%及び25%の割合で得られた。クロロホルム可溶部を、シリカゲルオーブンカラムクロマトグラ
10 フィー(カラム(SiO₂)、溶媒(クロロホルム:メタノール=100:1→メタノール))、次いでHPLC(カラム(YMC-Pack SIL、(YMC社)、溶媒(n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を用いて分離精製し、メチルリパリオクロメンA(methylripariochromene A)、オルソクロメンA(orthochromene A)、アセトバニロクロメン(acetovanillochromene)の3種のクロメン化合物を単離した。

15 各化合物の同定は、¹H-NMRスペクトル、¹³C-NMRスペクトル、IR及びUVスペクトル、比旋光度を調べることにより、行った。

各化合物の単離量は、クミスクチン乾燥葉に対して、メチルリパリオクロメンA(methylripariochromene A)が0.63%、オルソクロメンA(orthochromene A)が0.02%、アセトバニロクロメン(acetovanillochromene)が0.03%となった。

20

試験例1：培養毛母細胞の増殖に対する作用試験

マウスの毛組織を採取し、谷垣らの方法で、無血清培地で毛母細胞を培養した(谷垣ら(1990)、Arch. Dermatol. Res. 282: 402-407)。実験例1で取得した各クロメン化合物を、培地(ケラチノサイトSFM(ギブコ社製))に溶解して1又は10 μg/mlの濃度になるように調製した。

毛母細胞の培養開始後1日目に、前記クロメン化合物を含む培地に交換した。

6日間培養した後、毛母細胞をシャーレより剥離し、細胞数を求めた。各クロメン化合物の効果は、対照群(無血清培地のみで培養した群)の細胞数を100%とした場合の相対的割合で表した。結果を表1に示す。

表 1

検体	培地への投与濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	細胞数相対値 (%)	増殖促進率 (%)
培地のみ (対照群)		100	
methylripariochromene A	1	112	12
methylripariochromene A	10	153	53
Orthochromene A	1	118	18
Orthochromene A	10	144	44
acetovanillochromene	1	133	33
acetovanillochromene	10	135	35

表 1 の結果に示されるように、クロメン化合物は、毛母細胞の優れた増殖促進効果を有することが確認された。

5

実施例 1：外用剤の調製

以下の配合割合に従い、常法によりヘアトニックを製造した。

成分	配合量 (重量%)
メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A)	0.1
95%エタノール	70
可溶化剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 [60EO])	1
プロピレングリコール	5
香料	微量
水	残部

実施例 2：外用剤の調製

以下の配合割合に従い、常法によりヘアローションを製造した。

成分	配合量 (重量%)
ヒドロキシエチルセルロース	0.4
エタノール	5
ブタン-1,3-ジオール	5
パラオキシ安息香酸エステル	0.2
オルソクロメンA (orthochromene A)	0.1
香料	微量
水	残部

実施例 3：外用剤の調製

以下の配合割合に従い、常法によりヘアクリームを製造した。

成分	配合量 (重量%)
ミツロウ	5
ラノリン	4
ワセリン	5
流動パラフィン	33
乳化剤 (ポリオキシエチレン20EO ソルビタンモノステアレート)	4
パラオキシ安息香酸エステル	0.2
香料	微量
メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A)	0.01
ホウ砂	1
水	残部

実施例4：経口剤の調製

以下の配合割合に従い各成分を混合して、常法に従って糖衣錠を調製した。

成分	配合量 (重量%)
ドロマイト (カルシウム20%、マグネシウム10%含有)	残部
粉末還元麦芽糖水飴	20
乳糖	17
蔗糖脂肪酸エステル	3
メチルリパリオクロメンA (Methylripariochromene A)	0.005

5

実施例5：食品の調製

以下の配合割合に従い各成分を混合して、常法に従ってタブレットを調製した。

成分	配合量 (重量%)
デキストリン	残部
粉末還元麦芽糖水飴	20
乳糖	20
トレハロース	10
オルソクロメンA (orthochromene A)	0.005
アスパルテーム	微量
香料	微量

実施例6：食品の調製

10 以下の配合割合に従い各成分を混合して、常法に従って飲料を調製した。

成分	配合量 (重量%)
オルソクロメンA (orthochromene A)	0. 001
蔗糖	2
アスコルビン酸	1. 5
防腐剤	微量
香料	微量
精製水	残部

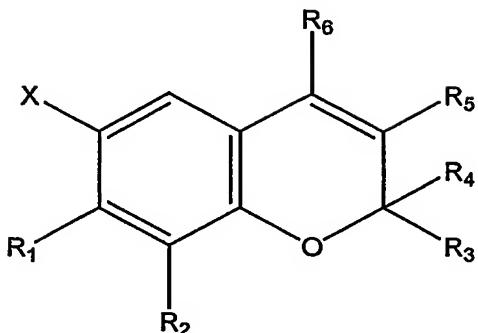
産業上の利用可能性

本発明の育毛剤は、脱毛防止用、発毛及び／又は養毛促進用等の用途に好適に利用することができる。

5 また、本発明の育毛剤を含有してなる育毛用外用剤、育毛用経口剤及び育毛用食品も、脱毛防止用、発毛及び／又は養毛促進用等の用途に好適に利用することができる。

請求の範囲

1. 下記構造式(1) :



5 [式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す（Rは炭素数1～4のアルキル基を表す）。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。
 R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。Xは、-CH(OH) R₇、又は-C(=O) R₇を表す。R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。]
 10 で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤。

2. 構造式(1)で表されるクロメン化合物が、

メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A
 (6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))、

15 アセトバニロクロメン (acetovanillochromene
 (6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene))、及び
 オルソクロメンA (orthochromene A
 (6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene)) からなる群から
 選ばれるクロメン化合物である請求項1に記載の育毛剤。

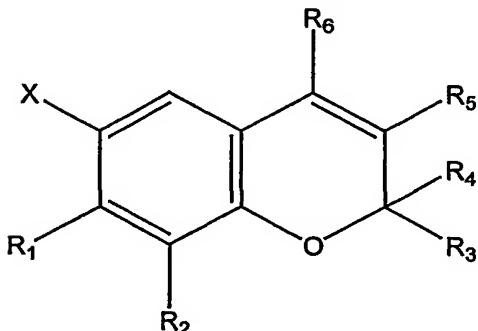
20

3. 請求項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用外用剤。

4. 請求項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用経口剤。

5. 請求項1～2のいずれかに記載の育毛剤を含有する育毛用食品。

6. 以下の工程 (i) (ii) を含む、下記構造式 (1) :



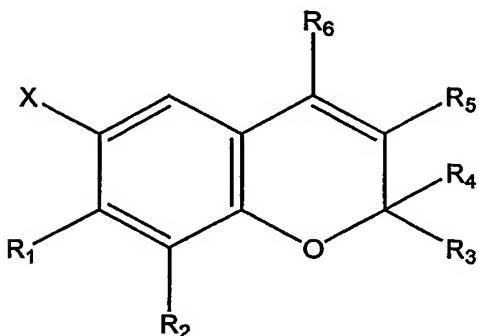
- 5 [式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す (Rは炭素数1～4のアルキル基を表す)。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1～4のアルキル基を表す。R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。Xは、-CH(OH) R₇、又は-C(=O) R₇を表す。R₇は、炭素数1～4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。]
- 10 で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤の製造方法：
- (i) シソ科オルソシフォン属に属する植物、キク科ユーパトリウム属に属する植物及びキク科ステビア属に属する植物からなる群から選ばれる1以上の植物に溶媒を接触させて、クロメン化合物を含有する抽出物を取得する工程、
- 15 (ii) (i) で得られた抽出物から、構造式(1)で表されるクロメン化合物を単離する工程。

7. 構造式(1)で表されるクロメン化合物が、

メチルリパリオクロメンA (methylripariochromene A
(6-Acetyl-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene))、
アセトバニロクロメン (acetovanillochromene
(6-Acetyl-8-methoxy-2,2-dimethylchromene))、及び
オルソクロメンA (orthochromene A
(6-(1-Hydroxyethyl)-7,8-dimethoxy-2,2-dimethylchromene)) からなる群から

選ばれるクロメン化合物である請求項 6 に記載の育毛剤の製造方法。

8. 下記構造式 (1) :



- 5 [式中のR₁、R₂は、それぞれ-H、-OH、又は-OR基を表す (Rは炭素数1~4のアルキル基を表す)。R₃、R₄は、それぞれ-H、又は炭素数1~4のアルキル基を表す。R₅、R₆は、それぞれ-H、炭素数1~4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。Xは、-CH(OH) R₇、又は-C (=O) R₇を表す。R₇は、炭素数1~4のアルキル基、又は置換基を有してもよいフェニル基を表す。]
- 10 で表されるクロメン化合物の少なくとも1種を有効成分として含有する育毛剤の有効量を毛組織に接触させる工程を有する、育毛方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014311

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' A61K31/353, 7/06, A23L1/30, A61P17/14, C07D311/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' A61K31/353, 7/06, A23L1/30, A61P17/14, C07D311/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2002-511459 A (Novartis AG.), 16 April, 2002 (16.04.02), & WO 99/52890 A1 & EP 1070059 A1 & US 6346626 B1	1-7
A	JP 5-506844 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 07 October, 1993 (07.10.93), & WO 91/12249 A1 & EP 514546 A1 & US 5278186 A	1-7

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 December, 2004 (14.12.04)Date of mailing of the international search report
28 December, 2004 (28.12.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/014311

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 8 involves methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/353, 7/06, A23L1/30, A61P17/14, C07D311/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K31/353, 7/06, A23L1/30, A61P17/14, C07D311/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2002-511459 A (ノバルティス アクチエング ゼルシャフト) 2002. 04. 16 & WO 99/52890 A1 & EP 1070059 A1 & US 6346626 B1	1-7
A	JP 5-506844 A (武田薬品工業株式会社) 1993. 10. 07 & WO 91/12249 A1 & EP 514546 A1 & US 5278186 A	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 14. 12. 2004	国際調査報告の発送日 28.12.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 加藤 浩 電話番号 03-3581-1101 内線 3450 4C 9050

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲 8 は、人の身体の治療による処置を含んでおり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.